Separat-Abdruck aus „Fortschritte der Medicin“,
Nr. 9, 1. Mai 1889.



Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom.

Von Dr. med. **Arthur Hanau,**

Privatdocent für pathologische Anatomie und I. Assistent
am pathologischen Institut zu Zürich.

In auffallendem Gegensatze zu der enormen Metastasirungsfähigkeit der Carcinome, ihrer mehrfach constatirten Ueberpflanzung selbst auf entfernter gelegene Schleimhäute (Klebs), steht der bis jetzt absolute Misserfolg, welchen fast alle Experimentatoren zu verzeichnen hatten, die eine bösartige Geschwulst von einem Individuum auf das andere zu übertragen versuchten. Von Langenbeck bis auf Doutrelepont, Köster, Schottelius und v. Kahlden hat kein Versuch ein ganz sicheres Resultat ergeben, günstigsten Falles wurde eine unbedeutende locale Wucherung erzielt, niemals weitere Verbreitung, oder aber das scheinbar positive Resultat war bei genauerer Kritik nicht sicher zu verwerthen (Langenbeck's Versuch), und das selbst, wenn Thiere von derselben Art wie das geschwulstkranke geimpft worden waren.

Nur zwei Forscher berichten über Erfolge, welche einer strengeren Kritik Stand halten: Novinsky[1]) und neuerdings Wehr.[2]) Beide impften subcutan von Hund auf Hund. Der Erste erzielte unter vielen Versuchen zweimal Geschwulstbildung an der Impfstelle und verificirte den Tumor mikroscopisch als Carcinom; in dem einen dieser beiden Versuche bildete sich sogar eine Lymphdrüsenmetastase aus, deren Natur gleichfalls histologisch erhärtet wurde. Diesen zweiten Fall halte ich für einen fast sicher positiven, obwohl ihn die Kritik, wie ich glaube, mit Unrecht einfach nicht anerkannt hat. Allerdings lässt sich gegen subcutane Impfungen stets der Einwurf machen, dass wegen der Nachbarschaft des Hautepithels ein zufällig spontan an der betreffenden Stelle entstandener Krebs nicht absolut sicher auszuschliessen sei. Wehr erzeugte Knoten

---

[1]) Novinsky: Centralblatt der med. Wissenschaften 1876.
[2]) Wehr: Chirurgen-Congress (deutscher) von 1888 und dessen Autoreferat im Centralblatt für Chirurgie.

von sicher carcinomatöser Structur, welche jedoch nach einiger Zeit wieder spurlos verschwanden, obwohl anfänglich offenbar eine Wucherung stattgefunden hatte (vergl. auch Cohnheim, Allgemeine Pathologie, Bd. I). In einem Nachtrag erwähnt er jedoch einen Hund, bei welchem neben den primären Impfknoten secundäre kleine Tumoren in der Nachbarschaft sich bildeten und auch die Lymphdrüsen anschwollen. Dieser intra vitam aufgenommene Status spricht ganz für ein positives Resultat, eine anatomische Untersuchung stand jedoch zur Zeit des Berichtes noch aus.

Aus der menschlichen Pathologie kennen wir gar kein Beispiel von Uebertragung von einer Person auf die andere, während jene Fälle von Carcinombildung in dem Stichcanal nach Punction eines carcinomatösen Ascites eine Möglichkeit der künstlichen Uebertragung auf eine bis dahin freie Stelle desselben Körpers darthun. Die von Hahn neuerdings angestellten erfolgreichen Transplantationen kleiner Knoten von Cancer en cuirasse auf gesunde Thoraxpartien sind von Virchow nicht mit Unrecht in ihrer Beweiskraft angezweifelt worden, weil es sich um Versetzung von krebshaltigen Hautpartikeln, nicht um solche isolirter Stückchen Krebs gehandelt habe.

Im Folgenden gebe ich die Resultate meiner eigenen Versuche, welche als unzweifelhaft positive mir von grosser principieller Bedeutung zu sein scheinen. Von den im Institut gezüchteten weissen Ratten,[3]) unter welchen schon vorher zwei Fälle von Cancroïd der Haut der äusseren Genitalien, resp. deren Umgebung vorgekommen waren, starb in der Nacht vom 27. auf den 28. November 1888 ein älteres Weibchen, welches ich 13 Tage vorher mit einem actinomycesähnlichen Pilze gefüttert hatte, ohne es vor diesem Versuche einer genaueren Besichtigung zu unterwerfen. Die am 28. vorgenommene Nekroscopie ergab ein frankstückgrosses Ulcus mit zum Theil sehr stark aufgeworfenen, ziemlich harten, an einer Stelle etwas papillären Rändern und nekrotischen Massen auf dem unebenen Grunde. Der senkrechte Durchschnitt zeigte eine bis 1 cm dicke Schicht gelbweisslicher Geschwulstmasse, von der sich Krebssaft abstreichen liess. Das Geschwür nahm die Gegend der Vulva ein und dehnte sich nach rechts hin aus. In der rechten Inguinalgegend bestand ein zweites von derselben Grösse mit unterminirten Rändern und gleichfalls einem von Geschwulstmasse gebildeten, ungleich dicken Grunde, offenbar eine durchgebrochene ulcerirte Lymphdrüse, wie der Durchschnitt zeigte. In der linken Inguinalgegend fand sich unter der Haut eine höckerige, 2,5 cm lange und 2 cm dicke harte Geschwulst aus weisser, trockener Aftermasse. Central zeigte diese einen mit lympheähnlicher Flüssigkeit gefüllten Spalt. Ein etwas kleinerer, ebenso beschaffener Knoten lag subcutan

[3]) Dieselben stammen sämmtlich von vier Exemplaren ab.

in der rechten Axilla. Die übrigen Organe waren frei. Nach dem makroscopischen Befund konnte kaum eine andere Diagnose gestellt werden, als: Carcinom der Vulva mit Metastasen in den beiderseitigen Inguinaldrüsen und einer Axillardrüse der gleichen (rechten) Seite. Die histologische Untersuchung ergab denn auch ein sehr zellreiches, verhornendes Plattenepitheliom, dessen Stroma sehr schmal war und dessen Zellmassen in vielen Alveolen nur in ihren äussersten Schichten noch protoplasmatisch und kernhaltig erschienen, während der grösste Theil der Alveolen von grossen, platten, geschichteten, dünnen, verhornten Elementen erfüllt war.

Von einer der nicht ulcerirten Drüsen wurden zwei kleine Stückchen aus den centralen Theilen ausgeschnitten und je einer alten männlichen Ratte in das Scrotum implantirt. Der Testikel wurde möglichst gegen das periphere Ende des Hodensacks gedrängt, alsdann die Haut und die übrigen Hüllen mit einer spitzen Schere in sehr geringer Ausdehnung eingeschnitten, bis der Testikel oder die Epididymis eben sichtbar wurde, hierauf das zu implantirende Stückchen mit einer schmalen Pincette möglichst hoch unter Hinaufdrängung des Testikels eingeführt [4]) und die Wunde mit Catgut exact vernäht.

Die eine der beiden Ratten starb am 14. Januar 1889 und wurde bis zum 21. auf Eis aufgehoben, da ich verreist war. Die äussere Besichtigung ergab nichts Krankhaftes, die Schnittnarbe konnte ich nicht mehr auffinden. Auf dem Quasi-Mesenterium des rechten Vas deferens befanden sich einzelne durchscheinende, stecknadelkopf- bis halbhirsekorngrosse Knötchen. Das einem Omentum ähnliche Gebilde, welches die Vasa spermatica interna der Ratte begleitet und nach oben geschlagen bis in die Nierengegend reicht, war beiderseits mit einer grösseren Anzahl rundlicher bis pfefferkorngrosser, derber, weisslicher Knoten, die zum Theil aus Conglomeraten kleinerer bestehen, besetzt. Das ganze Omentum majus ist stark verdickt und in eine Knotenmasse umgewandelt. Der grösste Knoten liegt etwa in der Mitte des unteren Randes, ist kirschgross und durch eine grosse Anzahl kleinerer, etwa durchschnittlich pfefferkorngrosser, die seiner Oberfläche aufsitzen, höckerig. Links am unteren Rand ein haselnussgrosser von derselben Art. Die übrigen durchsetzen dichtgedrängt das Netz, sind aber gegeneinander verschieblich und durchschnittlich pfefferkorngross. Alle sind derb und weisslich. Auf dem Durchschnitt zeigt der grösste eine schmale, durchscheinende, hellgrauliche Randschicht neben opakeren, weisslichen, centralen Stellen, die leichte Körnung zeigen und Krebsmilch liefern. Auch das ganze Omentum minus von einem Convolut kleinerer

---

[4]) Bei der Ratte besteht eine weite Communication zwischen dem Scrotum und der Peritonealhöhle; der Testikel lässt sich mit Leichtigkeit in die letztere zurückschieben.

Knoten eingenommen, die auch in der Serosa des linken unteren Leberlappens als stecknadelkopfgrosse Knötchen erscheinen. Auch hinter dem Magen und zwischen Magen und Milz bis pfefferkorngrosse Knoten. Die rechte Lunge zeigt Hypostase, alle Organe sind atrophisch, aber frei von Geschwülsten.

Die mikroscopische Untersuchung eines kleineren und des grössten Tumors aus dem Omentum majus ergab ein Carcinom von genau dem gleichen Character, wie das zur Impfung verwandte, namentlich war die histologische Uebereinstimmung des grossen Knotens mit dem spontan entstandenen Krebs ganz auffallend, speciell war der Grad der Verhornung ebenso gross, auch eleïdinhaltige Zellen waren nachzuweisen. Auch die Neigung der verhornten Epithelien, sich diffus mit Haematoxylin zu färben, welche an dem Spontancarcinom aufgefallen war, war vorhanden, wenn auch in geringerem Grade; dieser quantitative Unterschied erklärt sich aber vielleicht dadurch, dass das Spontancarcinom in Müller'scher Flüssigkeit, das künstlich erzeugte in Alkohol gehärtet war. Endlich konnte ich, wenn auch nicht sehr gut ausgeprägte, Riffelung an den Rändern mancher Zellen finden. Der kleinere Knoten zeigte relativ geringere, aber auch schon sehr erhebliche Verhornung. Auf Grund dieses Befundes hin untersuchte ich am 26. die andere Ratte, welche sich anscheinend ganz wohl befand, und constatirte zunächst ein rundliches Ulcus von ca. 1 cm Durchmesser, welches die rechte Hälfte des Praeputium und die angrenzende Haut zerstört hatte und von einem trockenen Schorfe bedeckt war. Nach Entfernung des letzteren erschienen die Ränder weder verdickt noch unterminirt, der Grund rein und glatt, nur neben dem Penis befanden sich ein paar weissliche, hirsekorngrosse Hervorragungen mit glatter Oberfläche. Die Impfnarbe am Scrotum war ohne jede Veränderung, wohl aber liess sich in der rechten Scrotalhälfte unterhalb des Hodens ein derber verschieblicher Tumor, rundlich und etwa halb so gross wie der Testikel, palpiren. Die Palpation des Bauches ergab keinen Befund.

Am 28. wurde das Thier durch Durchschneiden des Halses getödtet und sofort secirt. Das Geschwür war von einer dünnen Eiterschicht bedeckt, die Hervorragungen erwiesen sich als Läppchen jener bei der Ratte am Grunde des Penis gelegenen (Vorsteher- oder Couper'schen?) Drüse. Die mikroscopische Untersuchung, welche auch die Drüsennatur jener Läppchen erhärtete, ergab einen einfachen Hautdefect mit oberflächlicher Infiltration durch Eiterzellen, keine Spur einer epithelialen Wucherung. Am rechten Gubernaculum Hunteri sass ein plattes, 2,5 mm breites, weissliches Knötchen, dessen Ränder ohne Verdickung die Basis überragten und zwischen Hoden und Schwanz des Nebenhodens, mit letzterem verwachsen, der intra vitam zu palpirende Tumor. Derselbe misst 0,8 cm in der Länge, ebenso viel in der Breite und 0,6 in der Dicke. Die Oberfläche ist

flachhöckerig, an der vorderen Seite ist insbesondere eine flache Verdickung von 3—4 mm Durchmesser, welche weiss aussieht und vollkommen an die Serosa durchwachsende Magen- oder Darmkrebse erinnert, während die übrige Partie die gelbröthliche Farbe des Nebenhodens zeigt. Auf dem Durchschnitt erscheint der Knoten aus ca. vier kleineren zusammengesetzt, die auf der Schnittfläche sämmtlich weisslich, fein granulirt und wenig transparent erscheinen, während die sie trennenden schmalen Schichten hellgraulich und durchscheinender sind. — Alle übrigen Organe sind frei von Knoten, speciell das übrige Peritoneum. Das ganze Thier ist wohlgenährt, fett.

Es wurden baldmöglichst ein Tumorstückchen in das Scrotum einer alten Ratte und je eines in die Vorderkammer beider Augen eines grossen Kaninchens implantirt,[5]) die beiden Tumoren selbst in Chrom-Essigsäure 24 Stunden lang eingelegt, dann ebenso lange ausgewaschen und in Alkohol von steigender Concentration nachgehärtet. Die mikroscopische Untersuchung ergab mir folgende höchst interessante Details.

Das kleinere Knötchen hatte mir bei makroscopischer Besichtigung gar nicht den Eindruck eines Carcinoms gemacht — während das grössere für gar nichts Anderes gehalten werden konnte — sondern mich eher an eine circumscripte Auflagerung organisirten Fibrins erinnert, so dass ich in ihm ein abgestorbenes Stückchen der Impfsubstanz zu finden erwartete, welches von Bindegewebe von der Serosa aus durchwachsen und fixirt worden wäre. Auf senkrechten, durch die Mitte geführten Schnitten zeigte sich jedoch bei schwacher Vergrösserung, dass zwar der vorher allein sichtbare oberflächliche Theil eine leicht gewölbte, pilzförmige Gestalt hatte, daneben jedoch auch, dass das Knötchen im Ganzen von rundlicher Form war und zum grössten Theil in das Gewebe des Gubernaculum eingesenkt war. Die oberflächliche Schicht bestand aus Plattenepithel, welches ein dickes Stratum corneum aufwies, das an den Rändern überhing, und diese ganze Epithelschicht sass auf deutlich papillärem Bindegewebe auf. Von den Interpapillarspalten gingen massenhaft Epithelzapfen und Stränge, welche zum Theil verhornte und concentrisch geschichtete Zellmassen einschlossen, in die Tiefe und bildeten mit einem stark rundzellig infiltrirten bindegewebigen Stroma, in welchem sie sich verflochten, den „versenkten“ Theil des Knötchens. Die untere Grenzschicht wurde durch eine Zone rund- und kleinzelligen Gewebes gebildet, welches sich zwischen die einzelnen quergestreiften Muskelfasern des Gubernaculum einschob und sich ganz allmählich verlor. Dasselbe zeigte viele weite, stark gefüllte, von deutlichen und etwas dicken Endothelien gebildete Gefässe. Die Muskelfasern waren,

---

[5]) Ueber das Resultat soll später berichtet werden.

wo sie sich von dichtgelagerten Rundzellen eingeschlossen befanden, stark verschmälert.

Das grössere Knötchen, das auf dem Schwanz der Epididymis aufsass, ergab an Schnitten, welche senkrecht durch die oben characterisirte, weissliche, vorspringende Stelle gelegt waren, einen ähnlichen Befund. Diese Verwölbung zeigte wiederum die dicke, zum grossen Theil stark verhornte Epithelschicht auf papillärem Stroma und von einzelnen Interpapillarspalten in die Tiefe gehende Zapfen zum grossen Theil mit Perlkugeln. Der übrige grössere Theil bestand indess aus deutlich in alveolärem Stroma angeordneten Epithelmassen, welche vielfach im Schnitt nicht untereinander und nicht mit der Deckschicht zusammenzuhängen schienen. In manchen Schnitten zeigte sich neben dem Hauptknoten noch ein kleinerer Nebenknoten von rundlicher Gestalt und dicht an jenen angelagert.[6]) Der Tumor zeigte sich einerseits von dem bindegewebigen Ueberzug der Epididymis, mit welchem er verwachsen war, ohne dass Epithelien in denselben eindrangen, und andererseits von Fettgewebe [7]) begrenzt, in welches er mit nach dem letzteren zu convexer Grenzlinie eindrang. Wie bei dem kleineren Tumor in das Muskelgewebe, so setzte sich hier in das Fettgewebe die rundzellige, mit kleinsten epithelialen Einlagerungen durchsetzte periphere Zone der Geschwulst fort, ganz allmählich verschwindend, indem zu äusserst nur noch wenige Rundzellen zwischen den Fettzellen sich zeigten. Auch hier in der Peripherie wieder viele weite Gefässe.

Mitosen der Epithelien konnte ich namentlich in dem kleinen Tumor, welcher offenbar rascher von der Fixationsflüssigkeit durchtränkt worden war, in verschiedenen Stadien erkennen.

Fassen wir kurz das Ergebniss der histologischen Untersuchung zusammen, so müssen wir sagen, dass der kleine Tumor das bekannte Bild der carcinomatös werdenden harten Warze darbot, wie sie z. B. an der Lippe häufig vorkommt, während der grössere einen in einem fremden Gewebe sitzenden Krebsknoten darstellt, welcher auch an einem beschränkten Theil seiner Oberfläche in die Structur eines von verhornter Epithelschicht bedeckten Papilloms übergeht. Wäre der letztere allein vorhanden, so könnte man im Zweifel sein, wie der Befund in Bezug auf die Entwickelung des Knotens zu deuten wäre: ob

---

[6]) Im Sectionsbefund ist die Rede davon, dass der Tumor auf dem Durchschnitt aus ca. vier Knoten zusammengesetzt war. Diese Angabe und die Beschreibung des mikroscopischen Befundes widersprechen sich in Wirklichkeit nicht, weil sie sich auf verschiedene parallele Schnittebenen beziehen.

[7]) Dies Fettgewebe verlieh der Oberfläche des Tumors, soweit sie nicht von dem verhornten Epithel gebildet wurde, die im Sectionsbefund angegebene gelb-röthliche Farbe, welche ich makroscopisch auf die Epididymis allein bezog.

es sich um eine ursprünglich oberflächliche Epitheliombildung handele, welche erst nachher in die Tiefe gewuchert sei, oder um einen im Gewebe entstandenen Knoten, welcher nach seinem Durchbruch an der freien Fläche erst papillomatös geworden. Die gewöhnliche Erfahrung, welche natürlich zu Gunsten der ersten Annahme spräche, wäre unter den ungewöhnlichen hier obwaltenden Entstehungsursachen nicht zu verwerthen. Mit Rücksicht jedoch auf die im Princip gleichartige topographische Structur beider Geschwülste, von welchen die kleinere offenbar das frühere, die grössere das spätere Stadium darstellt, ferner weil die kleinere den papillomatösen Character noch ebenso stark in sich vertreten zeigt, wie den carcinomatösen, entscheide ich mich bestimmt für die erste der beiden Deutungen und finde, dass dieselbe auch am besten mit der Thatsache der Implantation der Aftermasse in den Peritonealsack im Einklang steht.

Kritik meiner Versuche.

Die anatomische Diagnose des Plattenepithelcarcinoms meiner beiden Versuchsthiere wird wohl kaum angefochten werden: das typische makroscopische Aussehen der Geschwülste, ihre gewebliche Zusammensetzung, das Eindringen in fremde Gewebe, das üppige Wuchern und die Dissemination im ersten Fall, der vollkommen an die Verbreitung der Bauchfellcarcinoms des Menschen erinnerte, werden wohl auch den strengsten Anforderungen genügen.

Dass es sich lediglich um die conservirten transplantirten Partikel gehandelt habe, dürfte auch Niemand behaupten wollen, da abgesehen von den enormen Geschwulstmassen des ersten Falles die des zweiten auch schon das eingeführte Stückchen an Grösse weit überragten. Dazu kommen noch das Auftreten von Knoten entfernt vom Orte der Impfung im ersten Falle, das Eindringen in die Gewebe des Impflings, die gut färbbaren Kerne und die Mitosen.

Ferner ist die Deutung der Tumoren der Versuchsthiere als primär und spontan vom Endothel [8]) der Bauchhöhle aus-

---

[8]) Die Classe der sogenannten Endothelkrebse, womit jedoch nicht alle Endotheliome gemeint sind, auch mit Einschluss der Neelsen'schen „Lymphangoitiscarcinomatodes“, scheint mir nur als eine vorläufig statuirte Categorie aufzufassen zu sein. In einem Theil der Fälle mag es sich am Ende doch noch um echte epitheliale Alveolartumoren handeln, deren Ausgangsstelle trotz genauesten Suchens dennoch verborgen geblieben ist, ähnlich wie es früher bei vielen scheinbar primären Leberkrebsen, Knochen- und Lymphdrüsencarcinomen (Thiersch und Waldeyer), von der Gallenblase aus entstandenen Bauchfellcarcinomen (Klebs) der Fall war. Ein frappantes Beispiel dieser Art kam im hiesigen Institut vor. Ein als plexiformes Sarkom der Orbita bezeichnetes, vielfach untersuchtes, altes Präparat bestand aus epithelialen, zum Theil die Nervenstämmchen der Muskeln einscheidenden Zellzügen in bindegewebigem Stroma, zeigte auch vereinzelte Perlkugeln, während die zugehörige vordere Hälfte des Bulbus, die ich auch mehrmals untersucht habe, nur Pannus und chronische Conjunctivitis mit

gegangene alveolare Neubildung erstens von vornherein ganz unwahrscheinlich, weil es ein grosser Zufall wäre, wenn gerade diese beiden Thiere allein von so vielen an dieser Affection erkrankt wären und zweitens, weil die Beschaffenheit der zelligen Elemente vollkommen dagegen spricht. Es handelt sich um ein Plattenepitheliom mit geschichteten verhornenden Zellen, und solche Geschwülste gehen erfahrungsgemäss nur von der äusseren Haut oder ähnlich beschaffenen Schleimhäuten aus.

Endlich bliebe noch der Einwand: das Bauchfellcarcinom sei ein metastatisches, ausgegangen von einem spontanen primären Cancroïd desselben Körpers. Auch diese Einrede ist hinfällig, da sich in beiden Fällen trotz genauesten Suchens kein primärer Hautkrebs hat finden lassen und das ausdrücklich in dem zweiten erwähnte Hautgeschwür keine Spur carcinomatöser Bildung in Rand und Grund zeigte. Wahrscheinlich war es ein traumatischer Defect

Bedenkt man alledem gegenüber nun noch die positiven Momente: die histologische Gleichartigkeit des Impfmaterials und der Geschwülste der Impflinge, das ausschliessliche Auftreten von Peritonealcarcinom und wahrscheinlich Krebs der Bauchlymphdrüsen nach Transplantation in die Bauchhöhle und die Bildung von Tumoren gerade an derjenigen Stelle, an der das Impfmaterial deponirt worden war, im zweiten Falle, so kann man sich meiner Ansicht nach nicht der Auffassung verschliessen, dass die Krebsbildung die Folge der Ueberimpfung gewesen ist.

Schlussfolgerungen und allgemeine Bemerkungen zur Carcinomfrage.

1) Durch meine beiden Versuche ist die lange bezweifelte Möglichkeit der Verimpfbarkeit der Carcinome auf Thiere der gleichen Art erwiesen. Novinsky's frühere Versuche, die er für positiv erklärt hat, welche aber fast nirgends Anerkennung

---

Papillarhypertrophie darbot. Durch einen Zufall stiess ich in diesem Winter, als die Conjunctiva neuerdings für den Curs geschnitten wurde, auf eine deutlich carcinomatöse Stelle, an welcher das Conjunctivalepithel in Zapfen und Zügen zum Theil mit Perlkugeln hinabwucherte. Es war also ein in das orbitale Gewebe gewachsenes Bindehautcarcinom. Bei einer zweiten Gruppe ist noch keine Einigkeit unter den Embryologen über die Qualification des Muttergewebes, ob Epithel oder Endothel, erzielt. Dies gilt für den Zellbelag der grossen serösen Höhlen. Für den Ueberzug der Plexus chorioïdes hat Edinger neulich die Epithelnatur ganz sicher festgestellt, für welche früher z. B. Kölliker schon eingetreten war. Die epitheliale Abstammung aller Krebse ist allerdings, wie man Köster zugeben muss, noch nicht erwiesen, wo aber die Abstammung andererseits sicher festgestellt ist, da ist sie epithelial oder die epitheliale Natur des Muttergewebes ist nicht ausgeschlossen.

fanden,[9]) sind deshalb als sehr bedeutsam aufzufassen und nicht ohne Weiteres zu bezweifeln. Soweit aus seiner sehr kurz gehaltenen deutschen Mittheilung zu ersehen ist, scheint mir der eine Versuch mit der Bildung des secundären Drüsenkrebses ein gelungener zu sein. Das gleiche gilt für den letzten Versuch von Wehr, das Resultat der inzwischen wohl vorgenommenen, aber noch nicht publicirten anatomischen Untersuchung vorbehalten.

2) Für die Theorie der infectiösen Ursache der Krebsbildung sind meine Versuche, wie ich sofort ausdrücklich betonen will, nicht zu verwerthen, wenn es auch auf den ersten Augenblick vielleicht den Anschein hätte. Denn wenn auch das Impfmaterial noch stundenlang nach dem Tode des Thieres, von welchem es stammte, seine Wirksamkeit behielt, so ist es andererseits bekannt, dass Reverdin'sche Transplantationsläppchen nach 48 Stunden noch nicht befestigt waren und ihre Lebensfähigkeit doch noch durch nachträgliches Festwachsen bewiesen. Rattenschwänze haben nach P. Bert's Angaben getrennt tagelang ihr Leben behalten.[10])

3) Ich sehe vielmehr die Träger der Carcinommetastase mit Thiersch und heutzutage wohl mit den meisten Pathologen in den lebenden Geschwulstzellen, und für diese Erklärung spricht vor Allem der in den secundären Geschwülsten gleichbleibende Typus der epithelialen Krebszellen, wie der der Structur der Geschwulst. Ich kann daher auch Kaufmann[11]) nicht beistimmen, wenn er sagt: „die Carcinomfrage würde nun auch (d. h. wie die Tuberkelfrage) durch die Auffindung eines specifischen Mikroorganismus am einfachsten gelöst werden", es müsste denn dieser noch hypothetische Organismus von denen aller anderen bis jetzt bekannten weit verschiedene, d. h. ganz entgegengesetzte Eigenschaften haben. Der Tuberkel hat überall, aus welchem Gewebe er auch entsteht, die gleiche Structur und dieselben Elemente, das Carcinom ist in Bezug auf seinen Typus an die Form des Epithels gebunden, aus welchem es hervorgeht und der ursprüngliche Mutterboden ist auch massgebend für den histologischen Character der Metastasen, unbe-

---

[9]) So z. B. bei Birch-Hirschfeld, Pathologische Anatomie, 2. Aufl., I, p. 156, und E. Kaufmann, Ueber Enkatarrhaphie von Epithel, Diss. Bonn 1884, p. 15. Günstiger urtheilt die Allgemeine Pathologie von Perls-Neelsen, p. 234. Gonjon's Resultate, welche mir allerdings nur aus dem Jahresbericht von Virchow und Hirsch 1866 bekannt sind, kann ich nicht für sicher positiv halten, während der Referent Grohe, sich daselbst nicht gerade absprechend äussert. G. arbeitete übrigens mit menschlichen Tumoren und einer seiner anscheinend positiven Versuche betraf auch eine alte weisse Ratte.

[10]) Vergl. hierüber v. Recklinghausen, Allgem. Pathologie, p. 301 u. ff.

[11]) l. c. p. 19.

kümmert um deren Sitz.[12]) Die scheinbar progressive Veränderungen direct erzeugende Wirkung des Tuberkelbacillus ist übrigens durch die Untersuchungen Weigert's,[13]) wie auch ich glaube, in vollkommen befriedigender Weise, erklärt worden, indem er an dem Bau der Langhans'schen Riesenzellen und der Lagerung der Tuberkelbacillen in denselben bewies, dass sich deren Entstehung durch Annahme einer primären, partiellen Zellnekrose oder Zellschädigung leicht erklären lässt. Ich selbst[14]) habe die einfache Kernlosigkeit und Verschliessung der bacillenhaltigen Schlingen bei der Glomerulustuberkulose, welche schon früher bekannt war [Arnold, Ernst,[15]) D. Nasse], auf eine deutlich manifestirte, direct nekrotisirende Eigenschaft an einer kleinen Stelle angehäufter Tuberkelbacillen bezogen. Damit wäre die Wirkung der Tuberkelbacillen nicht als eine von derjenigen der übrigen local wirkenden Mikroorganismen principiell verschiedene anzusehen. Die Annahme, dass ein Mikroorganismus beispielsweise ein Endothel in ein verhornendes Plattenepithel umwandeln könne, wäre auf Grund unserer heutigen Kenntnisse ebenso wenig zu rechtfertigen, wie die Hypothese, dass ein symbiotisch lebender der Epithelzelle eine höhere Proliferationsfähigkeit und die Fähigkeit, zu metastasiren, verliehe und dabei überdies noch unfähig wäre, auf die Epithelien secundär befallener Organe oder sogar secundär betroffener Stellen des gleichen Organes überzugehen. Ich stimme in diesem Punkte den von O. Israel, Senger und Baumgarten[16]) bei Gelegenheit der Scheuerlen-schen Publication erhobenen Einwänden vollkommen bei.

4) Als die Verbreiter des Krebses sehe ich nach dem Vorgange von Thiersch und Waldeyer nur die Epithelzellen an, welchen alsdann von den normalen Epithelien graduell verschiedene Eigenschaften, die selbst allerdings uns direct noch ganz dunkel sind, indicirt werden müssen, und in den Krebsepithelien der Metastase sehe ich ausschliesslich Nachkommen der ursprünglich eingewanderten Elemente. Die Betheiligung der epithelialen Elemente des secundär vom Krebs invadirten

---

[12]) Dieser Satz gilt fast ausnahmslos. Die einzige Ausnahme, welche ich kenne, ist das Colloïdcarcinom der Mamma, für welches noch gar keine Erklärung gegeben ist. Ich glaube deshalb auch, dass dasselbe weder pro noch contra verwendet werden darf.

[13]) Zur Theorie der tuberkulösen Riesenzellen. Deutsche med. Wochenschrift, 1885, No. 35, und Fortschritte der Medicin, 1888, p. 809.

[14]) Beitr. zur Lehre von der acuten Miliartuberkulose. Virchow's Archiv, Bd. 108. Baumgarten giebt an, dass bei sehr reichlicher Bacilleninjection an eine kleine Stelle (zwischen Cornealamellen) direct der Lymphzellentuberkel erzeugt werden kann. Sollte es sich nicht in diesem Falle um eine primäre Gewebsnekrose handeln, deren histologisches Bild sofort von den alsbald massenhaft eindringenden Leukocyten verdeckt wird? Auf analoge Vorgänge bei manchen Abscessbildungen mit nekrotischer Gewebsschmelzung hat früher Weigert hingewiesen.

[15]) Zur Aetiologie der Nephritis. Dissertation. Zürich 1884.

[16]) Lehrbuch der pathologischen Mykologie, p. 729 ff.

Organes — und wie oft werden ausserdem epithelfreie Organe von Metastasen befallen! — ist noch nicht überzeugend nachgewiesen worden, dagegen sprechen sich eine Reihe von Untersuchern entschieden für den Befund lediglich regressiver Processe an jenen Elementen aus, so Waldeyer[17]) für den auf die Mundschleimhaut übergreifenden Lippenkrebs, Klebs[18]) für das secundäre Lebercarcinom, Ziegler[19]) für dasselbe Object und für durchbrechende Brustkrebse. Auch ich selbst habe an mehreren secundären, noch sehr kleinen Leberkrebsknoten, an einem Fall von ebensolchen Nierencarcinomen, an einem die Haut infiltrirenden Mammakrebs, an secundären Krebsknötchen der Mucosa des Oesophagus und ebensolchen im interstitiellen Gewebe von bronchialen Schleimdrüsen die gleichen Befunde erhalten. Ebenso wenig glaube ich, dass überhaupt eine Umwandlung von Bindegewebe in Epithel oder umgekehrt bis dato erwiesen worden ist.[20])

---

[17]) Ueber den Krebs. Volkmann'sche Vorträge, No. 33.

[18]) Handbuch der pathologischen Anatomie, Bd. I, p. 500.

[19]) Pathologische Anatomie, 2. Aufl., Bd. I, p. 277.

[20]) Auch Lindemann's Arbeit: „Ueber die Organisationsvorgänge bei der chronischen Pneumonie," Dissertation, Strassburg 1888, kann mich davon nicht überzeugen, wenn es mir auch vollkommen fern liegt, die thatsächlichen Angaben zu bezweifeln, welche er macht. Ich kann nur nicht einsehen, wie so die objectiven Befunde seine Schlüsse rechtfertigen. Er hat ebenso wie frühere Untersucher und wie ich selbst das Eindringen von Gefässen, die von Alveolengefässen ausgingen, sowie von spindeligen, mit der Alveolenwand zusammenhängenden Bindegewebszellen in die Exsudatpfröpfe gesehen und ausserdem bemerkt, dass der Pfropf von diesem Gewebe umwachsen wird. Daneben bestand Anhäufung von Epithelzellen im freien Raum zwischen Pfropf und Wandung, wo diese nicht miteinander zusammenhingen. Daraus folgt doch aber noch nicht die Umwandlung des Epithels im Bindegewebe! Mit demselben Recht könnte man vielleicht auch die Gefässsprossen von der gleichen Matrix ableiten. Das einzige Moment, das er gegen die Abstammung des neugebildeten Gewebes von den Zellen des Alveolarstromas anführt, ist der Umstand, dass jenes nicht wie diese pigmenthaltig war. Ich glaube jedoch nicht, dass Zellen, welche — vielleicht auch nicht einmal direct — von durch Kohleneinschluss gefärbten abstammen, immer selbst pigmenthaltig sein müssen, wenigstens ist dies wohl noch nicht unumstösslich erwiesen, andererseits werden auch wohl noch nicht alle Zellen des Alveolarstromas ohne Ausnahme imprägnirt gewesen sein und es wäre nicht unmöglich, dass die weniger mit Kohle erfüllten proliferationsfähiger wären. Aber selbst, wenn die mikroscopische Besichtigung noch anscheinend bessere Beweise geliefert hätte, würde ich nicht wagen, einen so weitgehenden Schluss aus ihr zu ziehen, da die Erfahrungsthatsachen, welche an Körpertheilen gewonnen sind, die viel leichter zu beurtheilende, dem blossen Auge schon klare Verhältnisse bieten, nirgends eine Bindegewebsentwickelung aus Epithel ergeben. Nirgends, wissen wir, wird ein Fremdkörper an- oder einheilen, welcher vom Binde- und Gefässgewebe durch eine intacte Epithelschicht getrennt ist, weder auf der äusseren Haut noch auf einer Schleimhaut. Nirgends verwachsen extrauterin Flächen miteinander, wenn nicht beide epithelfrei sind. Die ganze Praxis der chirurgischen Anfrischung beruht hierauf. Das Analogon des Bauchfelles, welches Lindemann (p. 29) auf Grund der Marchand'schen Untersuchungen heranzieht, scheint mir nicht völlig geeignet zu sein, seine Ansichten zu stützen. Erstens ist die histogenetische Qualität seines Ueberzuges noch controvers, wir wissen noch nicht sicher, ob er Bindegewebe

In Bezug auf die Ausbildung des primären Carcinoms zu seinem characteristischen Typus ist jedenfalls die Thiersch-sche Hypothese ungenügend, welche das Epithel allein eine active, das vorher schon atrophische Bindegewebe eine rein passive Rolle, die des Infiltrirtwerden, spielen lässt. Diesen Fehler hat vor längerer Zeit Klebs[21]) ausdrücklich hervorgehoben, indem er betonte, dass gerade aus Papillomen der äusseren Haut und anderer Theile sich mit Vorliebe Krebse entwickeln, also aus solchen Stellen, deren Bindegewebe schon vorher keineswegs atrophisch, ja vielmehr hyperplastisch war; bekannt ist ja auch, wie oft der papilläre Bau sich im Hautkrebs noch lange Zeit erhält. Auch für das flache Cancroïdgeschwür findet Klebs wegen der gewöhnlich vorhandenen Induration und entzündlichen Schwellung die Betheiligung der bindegewebigen Grundlage naheliegend. Wenn nun aber schon für die vollkommene Ausbildung des Krebsstromas mit seinem andersartigen Gefässnetz (auf dessen Bedeutung für die Geschwulstbildung überhaupt Klebs die Aufmerksamkeit gelenkt hat) eine bindegewebige Wucherung, event., wie ich gleich hervorheben will, auch die Wucherung eines anderen Gewebes erforderlich ist, und sich dieselbe bei ausgebildeten Carcinomen mehr weniger deutlich an der jugendlichen Beschaffenheit des Gerüstgewebes an der einen oder der anderen Stelle zeigen lässt, so folgt doch noch nicht daraus, meiner Ansicht nach, dass nicht das Epithel zunächst betheiligt ist. Für eine grosse Anzahl von Carcinomen ist nun ein Beweis hierfür histologisch durchaus nicht zu führen, und zwar gehören hierher nicht blos die exquisit papillären Formen, sondern auch solche der äusseren Haut und der Plattenepithel führenden Schleimhäute, welche einen mehr flächenhaften Typus in ihrer ersten Entwickelungsform zeigen; ich meine damit die sich von verhornten Epidermisschildern und psoriasisähnlichen Flecken entwickelnden,

---

oder Epithel ist, und zweitens zeigen Graser's (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. 27) Untersuchungen, dass einfaches Aufeinanderpressen der endothelbedeckten Flächen fast ohne irgend welche Läsion des Ueberzuges zu gar keiner Verwachsung führt. Auch Marchand (Ziegler's Beiträge, Bd. 4, H. 2) giebt an mehreren Stellen seiner ausführlichen Arbeit ausdrücklich Läsion der Endothelschicht durch die anliegenden, später fixirten Fremdkörper an (s. p. 13 und 15, sowie namentlich p. 14). Dass der Epithelbelag der Alveolenwand durchbrochen war, geht übrigens deutlich aus den von den Capillaren derselben ausgehenden und in den Pfropf eindringenden Gefässsprossen hervor, die Lindemann auch gefunden hat. Ich ziehe es daher doch noch vor, an der von mir für die Lunge zuerst gegebenen Erklärung festzuhalten, dass nämlich eine erheblichere Zerstörung des Epithels mit mangelhafter Regeneration den Pfropf in directe Berührung mit Bindegewebe bringt und so sein Organisirtwerden bewirkt. Ich verweise hierfür auf meine frühere Arbeit (Beitr. z. Pathol. der Lungenkrankheiten, II. Zur Histologie der croupösen und indurirenden Pneumonie. Zeitschrift f. klin. Med., Bd. XII, H. 1), welche Lindemann offenbar entgangen ist.

[21]) S. betr. Beiträge zur Geschwulstlehre. Sep.-Abdr. aus der Prager Vierteljahrsschrift f. pract. Heilkunde, Bd. 126 und 133. 1877.

denn auch bei diesen hat Schuchardt[22]) eine schon in diesem Prodromalstadium bestehende Papillarhypertrophie nachgewiesen. Für eine andere Gruppe von malignen Epitheliomen liegen indessen zuverlässige Angaben vor, welche nur auf eine primäre Veränderung des Epithels für den allerersten Anfang der Carcinombildung zu deuten sind. Ich habe hier die Arbeiten von Langhans[23]) im Auge, welcher bei einer Reihe verschiedener Drüsenkrebse zeigte, dass zuerst eine Wucherung der Epithelzellen bis zur Ausführung der Acinus, resp. Tubulus sich einstellte, und dann sich Spalten innerhalb dieser soliden Zellmassen bildeten, in welche erst secundär ein Stroma, namentlich in Gestalt von Gefässen, hineinwuchs; in anderen Fällen erfolgten allerdings beide Processe gleichzeitig. Er drückt sich selbst über die Bedeutung dieser Vorgänge folgendermassen aus: „Es tritt bei diesem Process die selbstständige Thätigkeit der epithelialen Elemente so recht in den Vordergrund. Denn der characteristische Bestandtheil des Krebses, die Zellstränge, bilden sich nur durch Vorgänge, die ausschliesslich im Epithel ablaufen, zuerst im Centrum der Zellhaufen, wo als Analogon des normalen Lumens eine Spalte entsteht, welche bald nach der Peripherie, nach dem Stroma hin vordringt. Das Eindringen des Stromas in die Spalten ist als ein activer Process anzusehen u. s. w.“

Noch deutlicher, weil leichter, scheint mir nun die Rolle des Epithels bei der Metastasenbildung zu demonstriren zu sein. Da in den secundären Geschwülsten nicht blos die typische Epithelform wiederkehrt, sondern auch die ebenso characteristische alveolare Beschaffenheit, so ergiebt sich die Alternative, welche Klebs[24]) bei der Besprechung des secundären Lebercarcinoms mit folgenden Worten präcisirt: „Will man die Annahme einer gemischten, epithelialen und bindegewebigen Natur des Krebsgewebes nicht acceptiren, so muss man die Entstehung des Gerüstes von Resten des normalen Grundgewebes der Leber annehmen, immerhin aber wäre es unumgänglich, einen eigenthümlichen modificirenden Einfluss des wuchernden epithelialen Krebsgewebes auf die Bindesubstanzen anzunehmen.“ In demselben Sinne spricht sich auch Köster's Schüler Kaufmann[25]) aus, wenn er entweder Mitübertragung eines desmoïden Keimes oder formative Wirkung des Epithels auf das Bindegewebe verlangt. Nun giebt es aber eine ganze Reihe von Beobachtungen, welche zeigen,

---

[22]) Volkmann'sche Vorträge, No. 257.

[23]) Deutsche Chirurgie, Lief. 50 b. Krankheiten der männlichen Geschlechtsorgane von Kocher, p. 455 ff. Daselbst auch L.'s frühere Arbeiten citirt. Vergl. hierzu auch die ältere Angabe und Abbildung des Adenocarcinoma recti von Klebs (Pathologische Anatomie I, 1).

[24]) Handbuch der pathologischen Anatomie, I, 1, p. 503.

[25]) l. c. p. 19.

dass bei der metastatischen Krebsbildung das erste Erkennbare das Auftreten von Epithelzellen, und zwar Epithelzellen allein in präformirten Hohlräumen des secundär befallenen Organes ist. Ich führe hierfür an die Beschreibung der carcinomatösen Capillarembolie der Chorioiden von Perls,[26]) die Befunde an Lymphdrüsen von Bozzolo[27]) und Affanassiew,[28]) die Beschreibungen und Abbildungen (Fig. 72 und 73) von Ziegler.[29]) Auch ich habe mich persönlich von diesem Verhalten an den schon oben erwähnten, in der Mucosa eines Oesophagus gelegenen secundären Knötchen überzeugt, welche zwischen zwei grösseren Krebsherden, an der Cardia, resp. in der Höhe der Bifurcationsstelle der Trachea sassen. Die allerkleinsten (mikroscopischen) stellten weiter nichts, als die Ausfüllung eines cylindrischen, längsverlaufenden Hohlraumes mit reiner Epithelmasse dar, ohne dass sich auch nur eine rundzellige Infiltration in der nächsten Nähe und gleichmässig in der Umgebung zu finden brauchte.[30]) Ein ganz analoges Verhalten fand ich in zwei Fällen von secundärem Leberkrebs und in einem von ebensolchem Nierencarcinom, wo deutliche Füllungen dilatirter kleiner Blutgefässe (Schüppel) mit reiner Epithelmasse bestanden, ohne dass eine Wucherung des umgebenden Gewebes jedesmal daneben war. Ja diese letztere (die rundzellige Infiltration) konnte in grosser Ausdehnung fehlen, sie trat erst mit Zunahme des Volums der Epithelmasse hervor, und zwar dann auch nur zuerst an einzelnen Stellen von deren Umgebung. Bei diesen von mir untersuchten drei zuletztgenannten Objecten handelte es sich nun nicht um eine sichere Capillarembolie, sondern um eine Bildung am Rande eines Knötchens;[31]) nichtsdestoweniger war es sehr deutlich, wie hier das Epithel dem Stroma stets voraus war. Dies letztere Verhalten ist nun an den jüngsten Partien vieler anderer Krebsknoten nicht zu sehen, weil stets ein Hof von rundzelliger Infiltration besteht, welche zum Theil auf bindegewebige Genese, nach Klebs[32]) zum Theil auf epitheliale Infiltration zu beziehen ist. Der Unterschied erklärt sich meiner Ansicht nach sehr einfach daraus, dass im ersteren Fall das Carcinom, discontinuirlich oder continuirlich sich verbreitend, offene Wege (Lymph- oder Blutbahnen) benutzt und bei

---

[26]) Allgemeine Pathologie, 2. Aufl., v. Neelsen, p. 325, Fig. 117.
[27]) Centralblatt 1876.
[28]) Ibidem.
[29]) Pathologische Anatomie, 2. Aufl., Bd. I, p. 275 ff.
[30]) Man vergleiche auch das sehr oft schon makroscopisch ganz verschiedene Aussehen eines primären und eines von unten durchgebrochenen Haut- oder Schleimhautkrebses. Im ersten Falle wulstige Ränder aus Tumormasse, im zweiten unterminirte verdünnte. An einer Reihe von Krebsen (Haut, Magen, Oesophagus) konnte ich diese Gegensätze deutlich feststellen.
[31]) v. Recklinghausen, Allgemeine Pathologie, p. 169.
[32]) Pathologische Anatomie, I, 1, p. 103.

seinem dadurch rascher ermöglichten Vordringen erkennen lässt, welcher Theil in Wirklichkeit der eigentlich sich verbreitende und eindringende ist, im zweiten Fall bleibt der Stromabildung die nöthige Zeit während des Epithelwachsthums.

Aus diesen Argumenten folgt, dass mikroscopisch das Auftreten von Epithelzellen allein als Beginn neuer Krebsbildung erwiesen ist.[33])

Auch der erste Anfang der alveolaren Anordnung der Krebsepithelien kann ohne active Betheiligung des Stromas sich einstellen, beim primären Carcinom durch die Umordnung und Spaltenbildung nach Langhans (s. o.), beim secundären oder beim Weiterwachsen durch Erfüllen und Ausdehnen präformirter Hohlräume, wo solche vorhanden sind (Schüppell, Waldeyer, Köster).

Wäre übrigens ein desmoïder Keim mit verschleppt worden, so müsste sich derselbe in einer noch grösseren Uebereinstimmung des Baues der primären und der secundären Geschwülste zeigen. Nicht nur die Qualität und die Anordnung des Epithels müsste die gleiche in beiden sein, sondern auch die Qualität des Stromas. Vor Allem müsste man stets ein bindegewebiges Gerüst finden und das findet man thatsächlich in einer grossen Anzahl von Fällen nicht. Ich verweise hier ganz allgemein auf die enorme Anzahl der in glatte Muskulatur eindringenden Magen-, Darm- und auch Uteruscarcinome, bei welchen sich die Epithelnester direct im contractilen Gewebe auf den Muskelzellen aufsitzend entwickeln, in denen sich mithin ein musculäres Stroma bilden kann. Dass dies letztere bei seiner weiteren Ausbildung durch hyperplastische Processe sich ausbildet, zeigt die Verdickung der Muscularis beim Magenkrebs, welche, wie Klebs[34]) gezeigt, nicht blos compensatorisch ist. Ebenso kann bei Krebsmetastasen im Knochen durch Wucherung ein partiell osteoïdes und zum kleinen Theil wirklich knöchernes Stroma sich ausbilden (Ziegler).[35])

Auf Grund aller dieser Thatsachen halte ich die Annahme der reinen Epithelmetastase für ausreichend und führe auch die specifische Anordnung der Epithelien in vielen Krebsformen lediglich auf eine massgebende Qualität des Mutterepithels zurück (insbesondere die Bildung drüsenartiger Hohlräume bei cylinderzelligen Darm- und Magencarcinomen). Um so bereitwilliger nehme ich aber auch die zweite Alternative an, die das Postulat eines formativen Einflusses des Epithels auf das Bindegewebe aufstellt, also des höheren und an den verschiedenen Körperstellen qualitativ differenzirten Gewebes auf das

---

[33]) Selbst wenn man die Frage der Geschwulstcapillaremboli mit v. Recklinghausen als noch nicht sicher entschieden ansehen will, bleibt diese Folgerung, wie die zuletzt angeführten Beispiele beweisen, davon unberührt.

[34]) Pathologische Anatomie, I, 1, p. 193.

[35]) Ziegler, Pathologische Anatomie, 3. Aufl., II. Th., p. 969.

parablastische, sich an den verschiedenen Stellen nur mehr durch quantitative Eigenschaften unterscheidende. Für einen solchen Einfluss sogar normaler Epithelien sprechen auch manche andere Thatsachen. Zunächst das Verhalten der Papillen zu dem Epithel in der normalen Haut. Leydig[36]) hat schon vor langer Zeit gezeigt, dass dieselben stets bei einer gewissen Dicke des Epithels sich finden und hat sie deshalb in bestimmte Beziehung zu der Ernährung dieser mächtigeren Zellschicht gebracht. Ribbert[37]) hat dann später ihr allmähliches Entstehen in der Schwanzhaut des Rindes mit dem Aelterwerden der Thiere nachgewiesen. Ich selbst[38]) konnte endlich diesen letzteren Vorgang auch für die Fusshaut des Vogels feststellen, und zwar mit gleichzeitiger Verdickung des Epithels. Dieses Argument aus der normalen Histologie enthält indessen nur einen Wahrscheinlichkeitsbeweis, da die frühere Zunahme des Epithels nicht klar demonstrirt ist, jedoch ist dieselbe sehr plausibel, da jenes wohl infolge der stärkeren mechanischen Inanspruchnahme an Stärke zunimmt, wie wir dies z. B. von der Schwielenbildung als excessivem Vorgang wissen. Schwerwiegender ist dagegen das verschiedene Verhalten von grösseren Granulationsflächen, die sich selbst überlassen bleiben und solchen, welchen durch Reverdin'sche, Thiersch'sche oder auch nur reine Epitheltransplantation[39]) eine vollständige Epitheldecke geschaffen wird: die ersteren schrumpfen narbig zusammen, die letzteren behalten ihre frühere Flächenausdehnung. Folglich hat das Epithelwachsthum doch bestimmend auf das Bindegewebe, ja auch auf die Gefässe gewirkt. Auch die Umwandelung des ganzen, bei der Enkatarrhaphie Kaufmann's gebildeten Hohlraumes zu einem Atherombalg spricht für einen massgebenden Einfluss des Epithels auf die Gestaltung des Bindegewebes, weil letzteres in gewisser Hinsicht (Richtung der Gefässe) auch in dem erst später vom Epithel überwachsenen Theile des Balges der Haut gleich wurde.

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist deshalb auch das Wiederauftreten von papillären Bildungen bei den beiden auf der freien Fläche des Peritoneums entstandenen Carcinomen meines zweiten Versuchsthieres, obwohl dieselben nur durch Vermittelung einer carcinomatösen Drüsenmetastase von einem primären Hautkrebs abstammten. Die entfernten Abkömmlinge des Hautepithels haben unter Bildung einer

---

[36]) Die allgemeinen Bedeckungen der Säugethiere. Müller's Archiv 1859.

[37]) Beitr. zur Anatomie der Hautdecke bei Säugethieren. Dissertation, Bonn 1878, p. 7.

[38]) Beitr. zur Histologie der Haut des Vogelfusses. Dissertation, Bonn 1881, p. 9.

[39]) Uebertragung des Inhalts von Vesicatorblasen durch Macdeold und Woodmann bestätigt, von Jaencko cit., nach v. Recklinghausen l. c. p. 300.

dicken verhornenden Schicht das peritoneale Bindegewebe zur Papillenbildung veranlasst.

5) Warum meine Versuche im Gegensatze zu fast allen früheren geglückt sind, dafür bin ich noch nicht im Stande, eine ganz sichere Erklärung zu geben. Die Ueberimpfungen von menschlichen Geschwulststücken auf Thiere hatten ja von vornherein geringere Aussichten, ebenso die von thierischen Gewächsen auf Thiere anderer Art, welche eine ziemliche Zahl der Experimente früherer Autoren[40]) umfassten. Novinsky, der sich nur an die gleiche Species hielt, hatte Erfolg in einem oder in zwei Fällen, ebenso wahrscheinlich Wehr in seinem letzten Falle. Ausserdem liegen bei den Versuchen früherer Autoren noch andere Fehlerquellen vor. So vor Allem in den viel citirten Experimenten von Doutrelepont, welche der Autor indess selbst viel vorsichtiger beurtheilt, als spätere Forscher, welche sich auf dieselben berufen. Ein grosser Theil seiner Experimente — alle bis auf zwei — sind einfach als technisch misslungene anzusehen, wie sich auch schon Erbse[41]) äussert, da ein Hund, dem ein Stück des aufgebrochenen Mammacarcinoms in die Bauchhöhle gebracht worden war, alsbald der Peritonitis erlag, in den meisten anderen Fällen deutliche Eiterung der Impfstelle auftrat, die doch sicher deletär auf das transplantirte Gewebe wirken musste. Ich füge noch ausdrücklich bei, dass von den beiden nicht von stärkerer Reaction gefolgten Inoculationen die eine ein Meerschweinchen betraf, die andere einen sehr jungen Hund. Da nun das Carcinom erfahrungsgemäss auch bei Thieren vorzugsweise eine Alterskrankheit ist, so ist das Gelingen der Ueberimpfung bei Benutzung jugendlicher Thiere a priori nicht gerade wahrscheinlich. Auf diese Differenz hat Novinsky s. Z. schon Rücksicht genommen. Endlich kommt auch noch die Qualität der Impfstelle in Betracht, es müssen bei der Auswahl derselben die Erfahrungen, welche wir bei der natürlichen Verbreitung des Krebses gesammelt haben. auch bedacht werden. Das secundäre Carcinom implantirt sich selbst mit Vorliebe in lymphatischen Hohlräumen und wächst besonders üppig in den grossen serösen Höhlen, speciell auf und im Peritoneum. Subcutane Inoculationen benutzen dagegen Wundflächen, über deren Prädisposition uns eine viel geringere Erfahrung zu Gebote steht und die von Schottelius und v. Kahlden ge-

---

[40]) Doutrelepont, Virchow's Archiv, Bd. 45. 7 Versuche mit Hundecarcinom, davon 3 an Hunden, 2 an Kaninchen, 2 an Meerschweinchen. Köster cit. nach Kaufmann impfte Hundecarcinom auf Hunde, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner. — Unmöglich ist es übrigens nicht, dass eine derartige Impfung auf nahe verwandte Thiere doch einmal gelänge, da erfolgreiche Transplantation von normaler Haut und Cornea auf andere Species schon stattgefunden hat. — cf. v. Recklinghausen l. c.

[41]) Dissertation Halle 1884. Verbreitung der Carcinome durch Implantation.

wählte Einnähung in die milchende Mamma findet so gut wie kein Analogon in der Pathologie.

Ich halte mithin mit Erbse dafür, dass von den früheren negativen Versuchen nur sehr wenige oder keine vorwurfsfrei sind und jedenfalls dieselben nicht gegen die Ueberimpfbarkeit als Beweismittel verwandt werden dürfen, und glaube, dass die positiven Resultate mit grösster Wahrscheinlichkeit nur der besseren Technik im weitesten Sinne zuzuschreiben sind. Dass dagegen etwa Ratten im Allgemeinen besonders zu Krebs disponirten, darüber liegen wohl kaum Beobachtungen vor und unter den Ratten des Züricher Instituts sind in 6 Jahren auf über 100 Thiere nur 3 Carcinomfälle vorgekommen, während bei den von meinen Vorgängern meist benutzten Hunden das Carcinom, besonders das der Mamma und der Schilddrüse (Zschokke), keine Seltenheit ist.

Zum Schluss will ich noch erwähnen, dass ich vor drei Jahren eine grössere Anzahl von Versuchen angestellt hatte, um zu sehen, ob Theereinpinselung des Scrotums bei Ratten zur Bildung von Cancroïden führen könnte. Diese Versuche, zu welchen mich die bekannten Volkmann'schen Mittheilungen über den Paraffinkrebs geführt hatten, sowie die eigenthümliche Rolle, die der Theer in der Behandlung der Hautkrankheiten spielt, wurden monatelang mit Gastheer, Pix liquida und besonders mit Hallenser Braunkohlentheer, theils in reiner Form, theils gemischt mit Paraffin, fortgesetzt, ohne dass ich mehr als schuppende, chronische Dermatitiden, Excoriationen mit Borken und Haarverlust erzielte. Mikroscopisch war Verdickung der Hornschicht, viel Eleïdin und Bildung perlkugelartiger Massen in den ihrer Haare verlustigen Follikeln zu sehen neben rundzelliger Infiltration im Corium. Auch bei Hunden erzielte ich weder mit Einpinselungen, auf verschiedenste Art angestellt, noch mit Injection von Theeröl in die ruhende oder secernirende Mamma irgend ein Resultat. Möglicherweise werde ich mit länger dauernder Behandlung mit stärker verdünntem Theer doch noch Erfolge haben.

Für die Aetiologie der spontan entstandenen Krebse der Ratten bin ich geneigt, der Besudelung des Scrotum und ähnlicher Körperstellen mit Excrementen eine gewisse Bedeutung zuzuschreiben.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff), Rudolstadt.